

実験的胃潰瘍の治癒経過と情動性との関連性について

金沢大学医学部内科学第三講座 (主任：服部絢一教授)

横 田 哲 夫

(昭和55年5月22日受付)

消化性潰瘍の発生や経過に対して、情動的因子が密接に関係することは、臨床的、あるいは実験的研究により次第に明らかとなってきた。ヒトにおいては、並木ら¹⁾は、急性潰瘍の発生とそれに関与する情動ストレスの存在とを、ファイバースコープと面接により明らかにした。奥瀬ら²⁾は、最近、胃潰瘍の治癒経過におよぼす精神神経要因の影響を調べ、比較的大きい潰瘍の場合には発症に先向する精神的ストレスや自律神経機能失調が治癒遅延因子として大きく影響していると報告した。以上のような臨床的研究に対し、動物を使用した実験潰瘍に関する研究は近年活発に行なわれるようになってきたが、ヒトの潰瘍との間にはまだ大きなへだたりがある。

疾患モデルとして実験潰瘍を応用し、その目的を果たすためには、第1に潰瘍の生成法がヒトの場合の発生経過と類似性をもつこと、第2に生成された潰瘍の局所所見がヒトのそれに近似していることが必要となる。ところが、この両者を同時に満足する実験潰瘍はまだ開発されていない。そのため動物による実験潰瘍の研究は、潰瘍の発生に関する実験と、いったん生成された潰瘍の治癒経過をみる実験の2つに分けて行なわれているのが現状である。前者のモデルとしては、拘束、水浸などによる急性潰瘍、後者のそれは、酢酸潰瘍、clamping - cortisone潰瘍などの慢性潰瘍が用いられている。

これまでに情動因子と消化性潰瘍との関連性についておこなわれた研究は、先に述べた急性潰瘍を用いた場合がほとんどである。例えば、Bonfilsら³⁾はラットの探索行動を調べ、それに固定法による潰瘍生成をおこなったところ、探索行動の低い群は高い群に比べて潰瘍の発生率が高かったと報告している。Sinesは、選択的交配によって拘束潰瘍を発生しやすい系、つまり restrained ulcer - susceptible rat という特殊な系

の作成に成功し⁴⁾、そのような遺伝的背景をもつラットの open field test での行動上の特徴として、novel situation (新奇状態) での defecation (脱糞行動) および ambulation (歩行行動) の亢進を報告した⁵⁾。また、上野は⁶⁾、拘束潰瘍の発生と、open field test による一般活動性との関連性についての実験をおこない、潰瘍発生をみたラットはそうでなかったラットに比べて、defecation が高く ambulation が低いという結果を得、潰瘍の発生しやすいラットはfreezing (絶対に静止し沈黙する⁷⁾) という個体の基本的な情動性の特徴を有すると報告している。

これに対して慢性潰瘍の治癒経過との関連性を検討した報告はほとんど見られない。わずかに、Okabeら⁸⁾が、酢酸潰瘍の治癒過程に水浸拘束による負荷を加えても潰瘍の治癒経過には影響しないと報告しているのみである。著者ら⁹⁾もこれまで、酢酸潰瘍を用い、心理的拘束法、反復固定法、シャトルボックスによる回避条件づけなどの種々の情動ストレスラーによる負荷を試みたところ、これらのストレスラーによって潰瘍の治癒日数が左右されるという成績は得られなかった。

そこで、今回は、以上のような外的な刺激の負荷からの分析ではなく、むしろそれぞれの個体もっている内的な情動の特異性に着目し、潰瘍の治癒日数の長短とこの個体特性との間に何らかの関連性がみられるかを知る目的で、以下の実験をおこなった。まず実験Ⅰでは、潰瘍作成前後に測定した一般活動性から推測する情動性が、潰瘍治癒の早いラットと遅延するラットとの間にどのような差異をもつかを検討し、ついで、実験Ⅱでは、実験的に情動過多を惹起し、その潰瘍治癒経過への影響について調べることとした。

対象および方法

1. 実験対象

Emotional effects on the healing process of gastric ulcer in rats. Tetsuo Yokota, Department of Internal Medicine (III) (Director: Prof. K. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University.

実験対象として、実験Ⅰでは体重 200 ~ 250g の Wistar 系ラット 104 頭(雄 52, 雌 52), 実験Ⅱでは生後約 50 日体重 150g 前後の Wistar 系雄性ラット 70 頭を用いた。これらは離乳直後より群居飼育で育てられたものである。

2. 飼育条件

実験Ⅰでは、 $35 \times 30 \times 18$ cm の不透明なプラスチックケージ(日本クレア製エコンケージ)を用い、1 ケージ 4 ~ 5 頭づつの群居飼育を行なった。

実験Ⅱでは、隔離飼育には、1 区画 $14 \times 21 \times 15$ cm の 5 連ケージ(隣室との隔壁はステンレス製の板で隣室がみえないようになっている)を使用し、1 区画のなかに 1 頭づつ入れた。群居飼育は実験Ⅰと同様におこなった。

食餌はオリエンタル固形飼料を使用し、食餌および水は ad lib. で与えた。動物飼育室は常に 22 °C 前後に保たれ、照明は午前 6 時点灯し、午後 6 時に消灯するように日内の明暗周期が自動調節されている。

3. 実験方法

1) 情動性の測定

情動性の測定は、Hall¹⁰⁾ の open field test による一般活動性、および Brady¹¹⁾ らの採点法を一部改良した五味田¹²⁾の方法による被刺激性の 2 方法でおこなった。実験Ⅰでは、一般活動性を指標とし、実験Ⅱでは、一般活動性ととも、被刺激性もとあげた。

i) open field test

これは金属性の円筒形の装置で、床面の直径 60 cm, 上縁の直径 80 cm, 垂直高 47 cm で、その内面は灰白色に塗装されて、床面は赤ペンキで 19 区画に分けられている。さらに床面の中心から 80 cm の高さに 100 ワットの白熱電灯を設置し、装置の内面が均等に照明されるようにした。

open field test の施行にあたっては、ラットを home cage より静かにとりだし、床の一定の部位に静かに置き、その時から 3 分間に示す行動を観察した。

一般活動性の測定のための観察項目としては、ambulation, defecation, rearing (立上り行動) および preening (洗顔行動) の 4 項目をとりあげた。ambulation は、ラットの体の半分以上が床に画かれた区画を横切った回数をその値として表わし、defecation は糞の数で、rearing および preening は行動の出現回数で表わした。

ii) 被刺激性

被刺激性の観察は、次のような項目についておこなった。①棒を鼻先にさし出した時の反応(attack)②マウスに対する反応(muricide)③尾を鉗子ではさんだ

時の反応(startle)

採点は、以下の通りにおこなった。①の attack については、0: 無反応, 1: 棒からの逃避的行動, 2: 棒への防禦的行動, 3: 棒への中等度の攻撃的行動, 4: 棒への激しい攻撃的行動。②の muricide については、0: 無反応, 1: わずかに関心を示す, 2: 中等度の関心, 3: 攻撃的行動, 4: 激しく噛み殺す。③の startle については、0: 無反応, 1: わずかな関心, 2: 中等度の関心, 3: 驚愕, 4: 激しく驚愕、という基準で採点した。

2) 潰瘍作成法

潰瘍作成法は、高木ら¹³⁾の開発した酢酸潰瘍を用いた。これは Nembutal 30 mg/kg をラット腹腔内に注入麻酔し開腹、胃をとりだし、胃前壁部の胃体部と幽門部の境界部位に 15 % 酢酸液 0.015 ml をマイクロシリングを用いて漿腹下に注入する方法である。

3) 胃の剖検

胃の剖検は、所定の期日にエーテル麻酔下に断頭、充分に瀉血を施した後開腹し、胃をとり出した。潰瘍の治癒状態を正確に観察し数値化するために、胃に 1 % ホルマリンを注入し、10 分間胃壁を軽く固定したのち、大彎に沿って切開した。潰瘍の大きさは、ここでは潰瘍の縦と横の積で潰瘍係数(ulcer index¹⁴⁾)としてあらわした。

4 実験手続き

1) 実験Ⅰ

潰瘍作成前 3 日間に 1 日 1 回の open field test を連続施行し、手術の影響がもっとも少なくなっている時期、すなわち手術後第 17, 18, および 19 日目にそれぞれ open field test を 1 日 1 試行おこなった。open field test は、午後 1 時より午後 4 時までの間におこなった。胃の剖検は潰瘍作成後 20 日目とし、前日午後 6 時以後は絶食とした。

2) 実験Ⅱ

群居飼育群(以下 Gr ラットと略する) 36 頭隔離飼育群(以下 Is ラットと略する) 34 頭の 2 群に分けた。open field test は、隔離飼育開始前 3 日間連続、隔離飼育開始後第 37, 38, 39, 57, 58 および 59 日目にそれぞれ 1 日 1 回午後 1 時より 5 時までの間におこなった。被刺激性は、隔離飼育開始前、開始後第 37 および 57 日目に、午前 9 時より 11 時までの間に観察した。潰瘍作成は、隔離飼育開始後第 40 日目に、胃の剖検はその 20 日後におこなった。

5. 実験成績の統計学的処理

分散分析¹⁵⁾, Mann - Whitney U test¹⁶⁾, Median test¹⁷⁾, Spearman rank correlation coefficient¹⁸⁾ を用いた。

成 績

1. 胃剖検所見 (図1)

肉眼所見では、図1a,bの様に、胃潰瘍は胃体部前壁の体部と幽門部の境界部位に存在し、明白な円形潰瘍を認めるもの (図1a) から退色域を残して治癒しているもの (図1b) までさまざまに分布した。

2. 潰瘍係数の性差 (図2)

図2のように、潰瘍係数は、雄では 5.46 ± 6.63 ($M \pm SD$)、雌では 10.78 ± 11.18 ($M \pm SD$) であった。

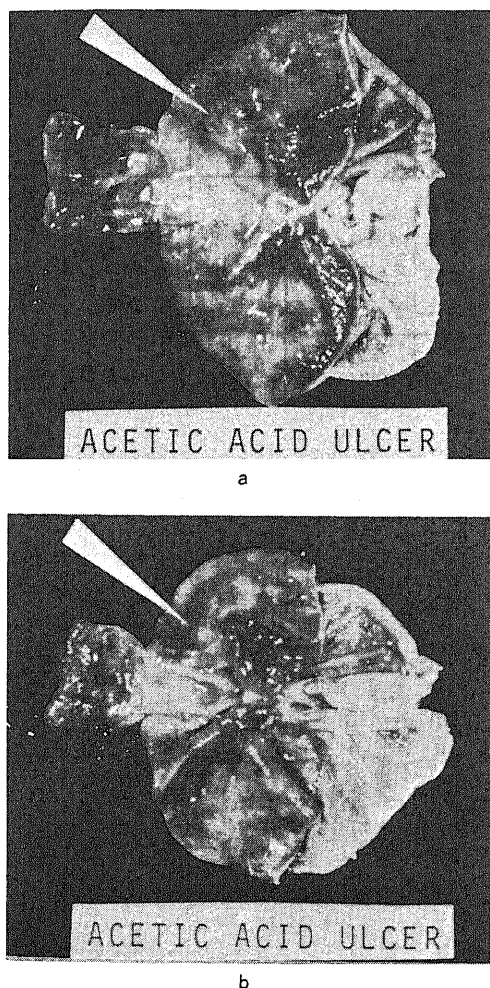


Fig. 1. Gross appearance of acetic acid ulcers in rats 20 days after the injection of 15% acetic acid (0.015ml) into stomach wall. a. Large ulcer can be seen in the glandular portion of the stomach. b. The ulcer was completely healed.

両者を Median test で検定してみると、雌の潰瘍係数は雄に比べて有意に大きかった ($\chi^2 = 13.88$ $p < 0.001$).

3. 一般活動性の性差 (図3, 表1上段)

1) ambulation

表1に示したように、雄性ラットの ambulation は雌性ラットに比べて、有意に低い値を示した ($F = 17.58$ df 1・102 $p < 0.01$). また両群の ambulation の反復試行による経時的な減少パターンにも有意差を認めた ($F = 19.12$ df 1・102 $p < 0.01$). さらに各試行ごとの差を比較すると、図3に示したように、雄性ラットは雌性ラットに比べて、潰瘍作成前の試行では差は認められないが、作成後の試行である第4、第5、および第6試行において、有意に低い値を示した (第4試行 $\chi^2 = 24.04$ $p < 0.001$, 第5試行 $\chi^2 = 18.64$ $p < 0.001$, 第6試行 $\chi^2 = 16.96$ $p < 0.001$).

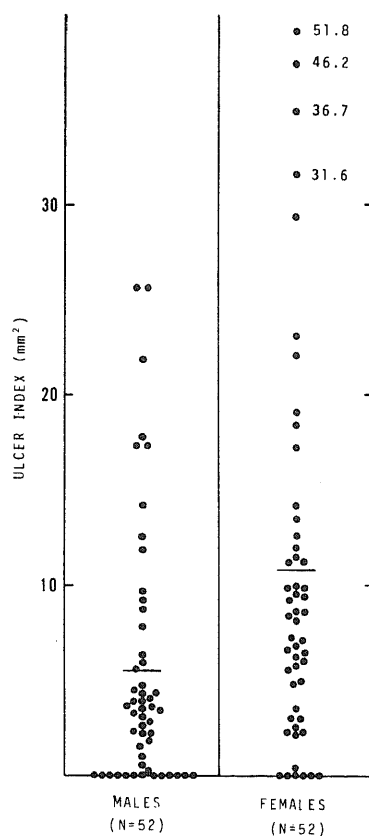


Fig. 2. Distribution of ulcer index of male and female rats.

2) defecation

分散分析では両群の間には差異は認められなかったが, Median test にて各試行ごとの差を比較すると, 雄性ラットの defecation は雌性ラットに比べて, 第1および第4試行で有意に高い値を示した(第1試行 $\chi^2 =$

7.68 $p < 0.01$, 第4試行 $\chi^2 = 3.85$ $p < 0.05$).

4. 情動性と潰瘍係数との関連性

1) 雄性ラットの場合 (図4, 表1中段)

一般活動性について潰瘍作成前後の相関を Spearman rank correlation coefficient で比較し

Table 1. Summary of results of analysis of variance. This table shows the difference of general behavior in open field test between male and female rats, and between large and small ulcer groups in each sex.

	Defecation				Ambulation		
	df	MS	F	Signif.	MS	F	Signif.
Sex difference							
Sex (A)	1	42.48	1.59	NS	40098.80	17.58	$p < 0.01$
error	102	26.68			2280.66		
Trial (B)	1	258.77	25.62	$p < 0.01$	236115.70	265.64	$p < 0.01$
A · B	1	0.17	0.02	NS	16992.30	19.12	$p < 0.01$
error	102	10.10			888.87		
Males							
Ulcer size(A)	1	85.13	7.58	$p < 0.05$	13182.72	3.52	NS
error	20	11.23			3744.97		
Trial (B)	1	117.82	14.86	$p < 0.01$	62929.46	70.65	$p < 0.01$
A · B	1	12.53	1.58	NS	4622.16	5.19	$p < 0.05$
error	20	7.93			890.72		
Females							
Ulcer size(A)	1	2.29	0.07	NS	720.14	0.24	NS
error	12	30.60			2948.72		
Trial (B)	1	0.57	0.07	NS	7557.14	11.47	$p < 0.01$
A · B	1	1.28	0.16	NS	4080.15	6.19	$p < 0.05$
error	12	7.93			658.64		

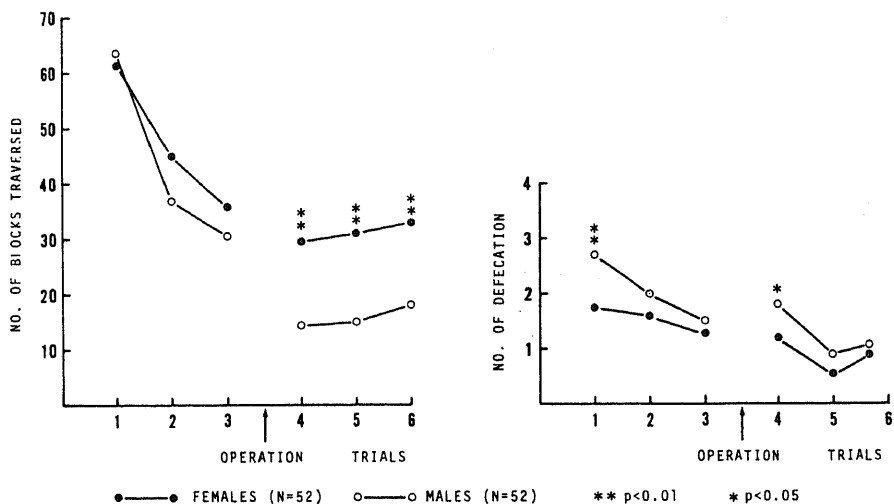


Fig. 3. Difference of general behavior in open field test between male and female rats.

てみると, ambulation および defecation とともに有意の相関がみられた (ambulation $rs = 0.42$ $t = 3.31$ $p < 0.001$, defecation $rs = 0.47$ $t = 3.80$ $p < 0.001$). また潰瘍作成前の 3 試行で得られた defecation の総和と潰瘍係数との間にも有意の相関が認められた ($rs = 0.39$ $t = 3.01$ $p < 0.01$).

さらに, 潰瘍係数が 10 より大きい群を大潰瘍群 ($N = 9$), 潰瘍係数 0 を小潰瘍群 ($N = 13$) の 2 群に分け, 両群の一般活動性を検討した (両群の分類は人為的に $M \pm SD$ を利用した).

i) ambulation

図 4 に示したように, 大潰瘍群の ambulation は小潰瘍群に比べて, 第 4, 第 5 および第 6 試行で有意に高かった (第 4 試行 $U = 26$ $p < 0.05$, 第 5 試行 $U = 27$ $p < 0.05$, 第 6 試行 $U = 22$ $p < 0.02$). さらに両群の ambulation の経時的な減少パターンにも有意差を認めた ($F = 5.19$ $df 1 \cdot 20$ $p < 0.05$). また両群の ambulation の第 1 試行と第 6 試行との差を変動差として比較してみると, 大潰瘍群の変動差は小潰瘍群に比べて有意に小さかった ($U = 19$ $p < 0.02$).

ii) defecation

大潰瘍群の defecation は小潰瘍群に比べて有意に大きい値を示した ($F = 7.58$ $df 1 \cdot 20$ $p < 0.05$). さらに各試行ごとに比較すると, 大潰瘍群の defecation は小潰瘍群に比べ, 第 1, 第 2 および第 4 試行で有意に高い値を示した (第 1 試行 $U = 23$ $p < 0.05$, 第 2 試行 $U = 23$ $p < 0.05$, 第 4 試行 $U = 23.5$ $p < 0.05$).

2) 雌性ラットの場合 (図 5, 表 1 下段)

一般活動性について潰瘍作成前後の相関をみると, ambulation および defecation とともに有意の相関を認めた (ambulation $rs = 0.48$ $t = 3.87$ $p < 0.001$, defecation $rs = 0.71$ $t = 7.13$ $p < 0.001$). しかし defecation と潰瘍係数との間には, 有意の相関は認められなかった.

さらに雄性ラットの場合と同様に, 潰瘍係数が 22.0 より大きい群を大潰瘍群 ($N = 7$) 2.0 より小さい群を小潰瘍群 ($N = 7$) として一般活動性を比較した. ($M \pm SD$ を利用)

i) ambulation

図 5 に示したように, 各試行ごとに比較すると, 大潰瘍群の ambulation は小潰瘍群に比べて, 第 1 試行において 10% 水準の危険率で低い傾向が認められた ($U = 14$ $p = 0.104$). また両群の ambulation の反復試行による経時的な減少パターンにも有意差を認めた ($F = 6.19$ $df 1 \cdot 12$ $p < 0.05$). さらに両群の ambulation の第 1 試行と第 6 試行との差を変動差として比較すると, 大潰瘍群の変動差は小潰瘍群に比べて有意に小さい値を示した ($U = 7.5$ $p < 0.02$).

ii) defecation

両群の間には, ならん差異を認めなかった.

5. 隔離飼育群と群居飼育群との潰瘍係数, 一般活動性および被刺激性の比較

1) 潰瘍係数 (図 6)

図 6 に示すように, Is ラットの潰瘍係数は 8.61 ± 6.35 ($M \pm SD$), Gr ラットのそれは 5.71 ± 5.03 ($M \pm SD$) であった. Median test により, 両群の間

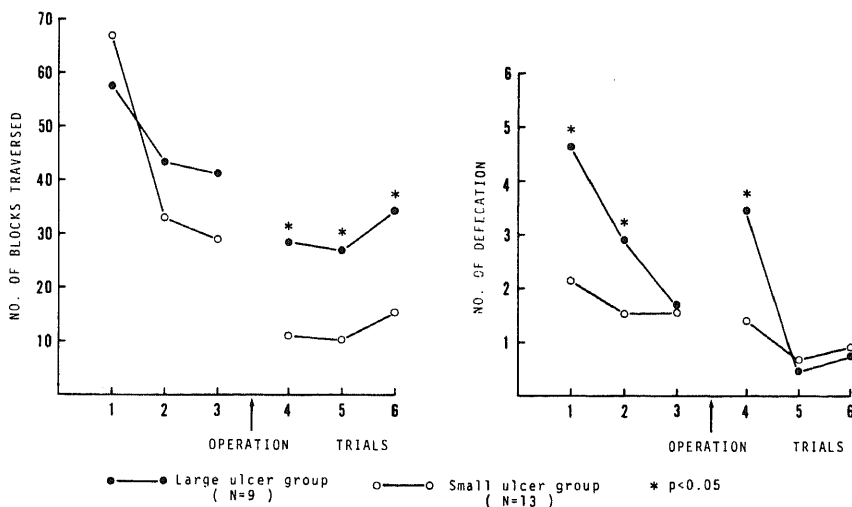


Fig. 4. Difference of general behavior in open field test between large and small ulcer groups in male rats.

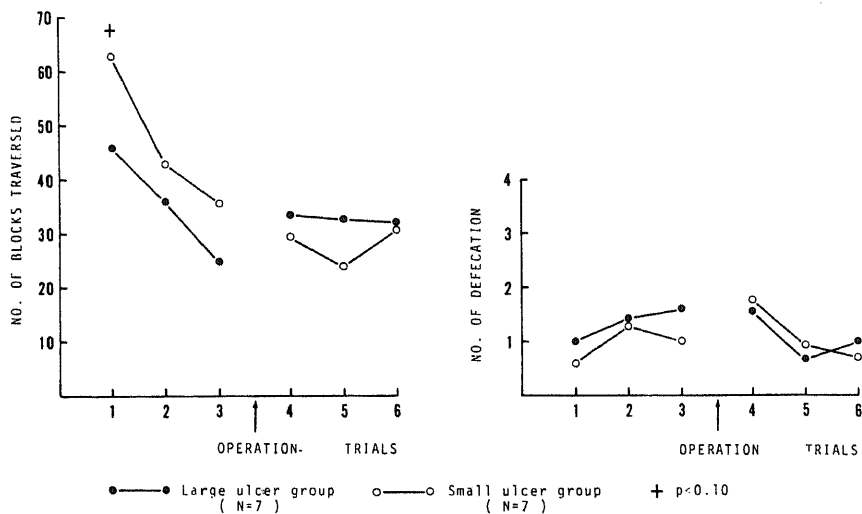


Fig. 5. Difference of general behavior in open field test between large and small ulcer groups in female rats.

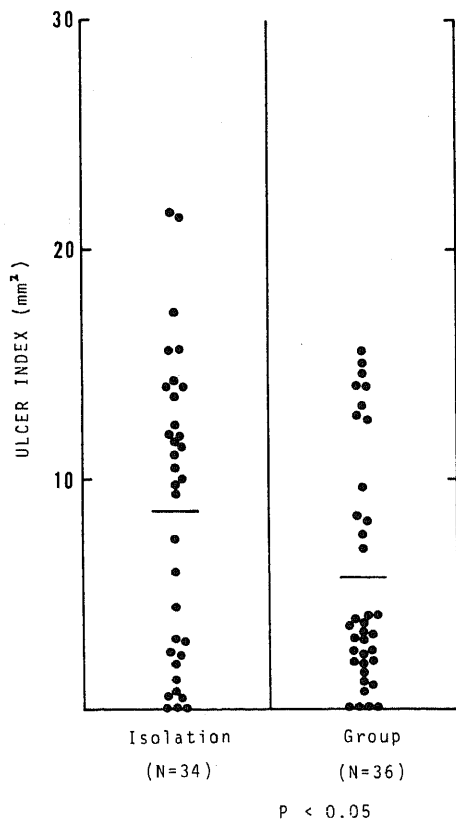


Fig. 6. Distribution of ulcer index of group-housed and isolated rats.

に有意差が認められた ($\chi^2 = 4.63$ $p < 0.05$).

2) open field test (図7)

i) ambulation

図7に示すように、Is ラットの ambulation は Gr ラットに比べて、隔離飼育前の試行には差がないが、潰瘍作成前の試行および胃剖検前の試行で有意に低い値を示した (潰瘍作成前 $\chi^2 = 4.59$ $p < 0.05$, 胃剖検前 $\chi^2 = 5.69$ $p < 0.02$).

ii) defecation

両群の間に何ら差異を認めなかった。

iii) rearing

Is ラットの rearing は Gr ラットに比べて、隔離飼育前の試行では差異は認められないが、潰瘍作成前の試行では有意に低い値 ($\chi^2 = 4.59$ $p < 0.05$) を、胃剖検前の試行では低い傾向 ($\chi^2 = 3.64$ $p < 0.10$) を示した。

iv) preening

Is ラットの preening は Gr ラットに比べて、隔離飼育後の試行すべてにおいて有意に低い値を示した (潰瘍作成前 $\chi^2 = 20.59$ $p < 0.001$, 胃剖検前 $\chi^2 = 20.65$ $p < 0.001$).

3) 被刺激性 (図8)

i) attack

隔離飼育後第37および57日目の観察では、Is ラットはそれぞれ1.7, 3.0であるのに対し、Gr ラットは0.2, 0と低い値を示し、両群の間に有意差を認めた (第37日目 $\chi^2 = 25.28$ $p < 0.001$, 第57日目 $\chi^2 =$

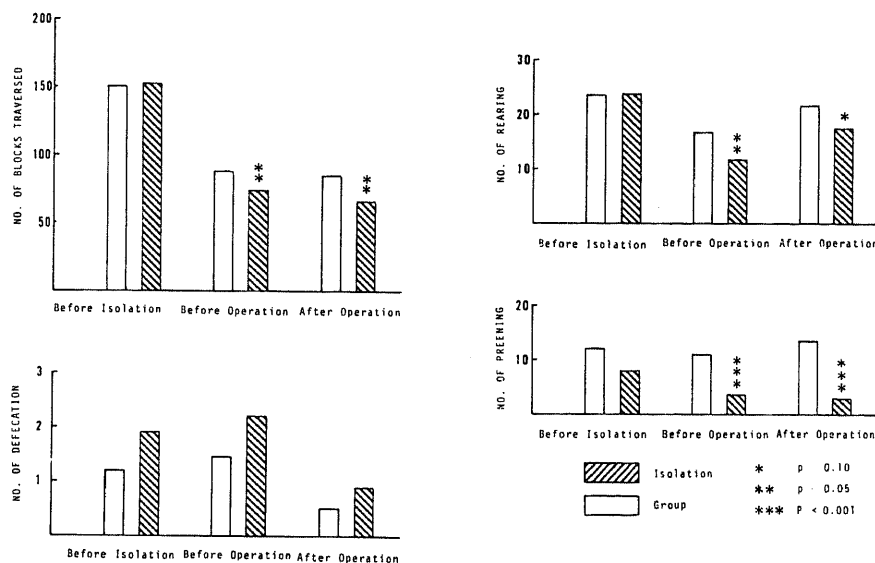


Fig. 7. Effect of isolation-housing on general behavior in open field test.

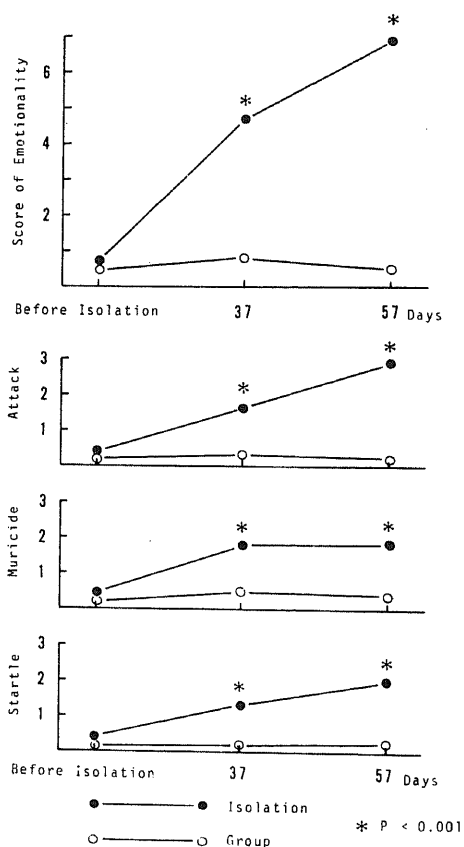


Fig. 8. Effect of isolation-housing on emotional reactivity.

66.05 $p < 0.001$).

ii) muricide

Is ラットでは、第 37 日目 1.8、第 57 日目 1.8 であるのに対し、Gr ラットでは 0.5 および 0.4 と Is ラットが有意に高い値を示した (第 37 日目 $\chi^2 = 51.66$ $p < 0.001$, 第 57 日目 $\chi^2 = 46.04$ $p < 0.001$).

iii) startle

隔離飼育後の試行で、Is ラットが有意に高い値を示した (第 37 日目 $\chi^2 = 20.89$ $p < 0.001$, 第 57 日目 $\chi^2 = 44.96$ $p < 0.001$).

6. 隔離飼育群における大潰瘍群と小潰瘍群との一般活動性および被刺激性の比較

隔離飼育群内で潰瘍係数 14 以上の群を大潰瘍群 ($N = 8$), 潰瘍係数 2 以下の群を小潰瘍群 ($N = 8$) として 2 群に分け (人為的に $M \pm SD$ を利用した) 各行動について比較検討した.

1) open field test (図 9)

i) ambulation

図 9 に示すように、大潰瘍群の ambulation は小潰瘍群に比べて、隔離飼育前の試行には差がないが、潰瘍作成前の試行では有意に高い値 ($U = 14$ $p < 0.05$) を示し、胃剖検前の試行では高い傾向 ($U = 10.5$ $p < 0.08$) を示した。また両群の ambulation の隔離飼育前の試行と胃剖検前の試行との差を変動差として比較すると、大潰瘍群の変動差は小潰瘍群に比べ、有意に小さかった ($U = 14.5$ $p < 0.05$).

ii) defecation

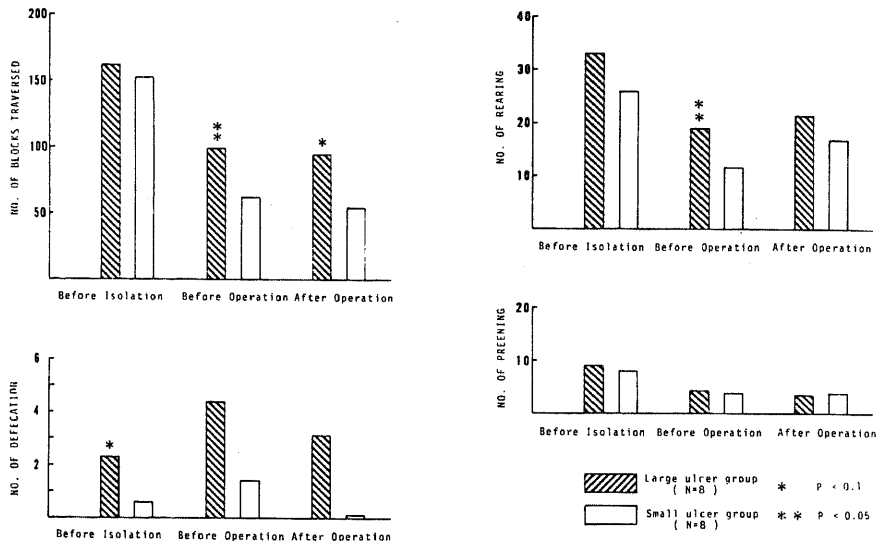


Fig. 9. Difference of general behavior in open field test between large and small ulcer groups in isolated rats.

大潰瘍群の defecation は小潰瘍群に比べて、隔離飼育前の試行において高い傾向 ($U = 17.5$ $p < 0.10$) を示したが、その後の試行では差を認めなかった。

iii) rearing

大潰瘍群の rearing は小潰瘍群に比べて、潰瘍作成前の試行で有意に高い値 ($U = 7$ $p < 0.05$) を示したが、その他の試行では差異を認めなかった。

iv) preening

両群の間には何ら差異を認めなかった。

2) 被刺激性 (図 10)

図 10 のように、すべての項目および試行において、両群に差を認めなかった。

考 察

1. 酢酸潰瘍治癒経過と情動性との関連性について

open field test からみた情動性についての研究は、試行のくり返しによるラットの defecation と urination (排尿行動) の漸減現象が存在するという 1934 年の Hall¹⁰⁾ の報告にはじまり、その後彼は open field 内で、ラットの defecation と urination の頻度が高いと摂食量が減少する事実から、これらの行動の増加は情動亢進状態を表出していると指摘した。さらにこれらの行動を観察することにより、情動性の個体差をみ分けることが可能である¹⁰⁾ことを報告した。以後、動物行動学上、defecation は情動性の適確な指標

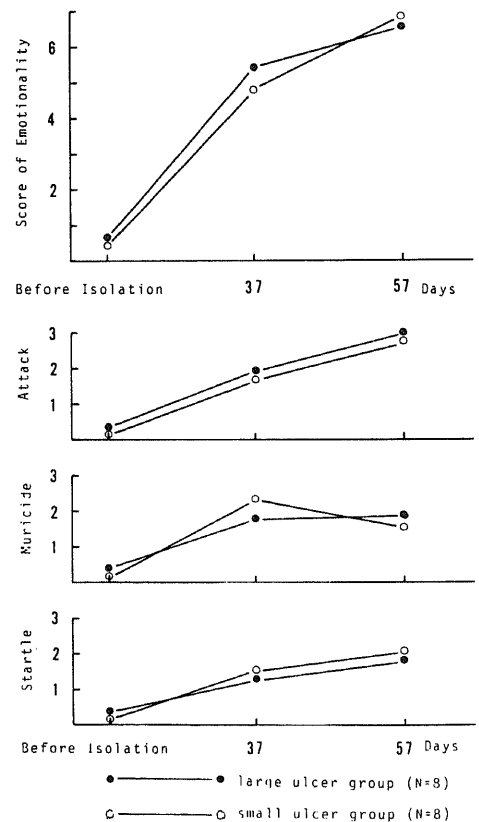


Fig. 10. Difference of emotional reactivity between large and small ulcer groups in isolated rats.

として広く利用されてきている。ambulation については、defecation との関係を検討することにより、その行動学上の意味が研究されてきている。Hall²⁰⁾, Broadhurst²¹⁾は、両行動間には負の相関、つまり個々のラットについていえば、defecation が高く情動性の高いラットでは ambulation が低く、defecation が低く情動性の低いラットでは ambulation が高くなると報告している。これに対して、open field test の反復試行による経時的な行動の変化についても考慮に入れた実験としては、Whimbey²²⁾は、ambulation と defecation との関係を因子分析することにより、open field 内での ambulation には emotionality と exploration という2つの独立した因子が関与し、さらに ambulation は、第1試行では emotionality と正の相関を、第2試行以後では負の相関を示すと報告した。一方、Welker²³⁾は、novel situation における探索行動に関する実験をおこない、open field test のような強制探索場面では大部分が逃避行動であるとした。北中ら²⁴⁾もこの見解を支持し、open field test の反復試行による最初の ambulation の減少は、新奇刺激に対する恐怖の減弱のため逃避行動の低下であると報告した。

以上のように ambulation には、emotionality と exploration との2つの側面からの解釈が存在することを念頭におくべきであり、一般活動性の評価にあたっては、defecation の成績との関連性のもとに、経時的な行動の変化も含めて解釈することが必要であると考えられる。

1) 雄性ラットの場合

大潰瘍群の defecation が小潰瘍群に比べて高いことは、大潰瘍群の情動性が小潰瘍群のそれよりも高いことを示唆している。またその行動の経時的な変化をみると、大潰瘍群の defecation が第1, 第2試行で有意に高く、第3試行で漸減した後、さらに3週間後の試行である第4試行において再び有意に高くなっている。このことは、この群のラットは open field という新奇刺激にきわめて敏感に反応して情動亢進状態を惹起しやすく、かつその情動亢進状態は試行のくり返しにより、すみやかに減弱するという特徴をもっていとえられる。また第4試行で defecation が再び増加したことは、3週間の試行休止により新奇性に対する恐怖水準が再びもとにもどったためと思われる。

ambulation については、大潰瘍群は小潰瘍群に比べて、第1試行で低く、第2, 第3試行から次第に高くなる傾向がみられ、第4, 第5および第6試行において有意に高い活動性を示した。両群の ambulation の値

の変動に対する分散分析の結果、trial との交互作用で有意差がみられたことは、両群が試行に応じて、それぞれ独得の活動性の減少パターンを示したことを意味している。また ambulation の第1試行と第6試行との差による変動差が、大潰瘍群において有意に小さい値を示したことは、Welker²³⁾, 北中ら²⁴⁾の報告を参考にすれば、大潰瘍群は試行のくり返しによっても逃避行動の減少がおこりにくく、環境の新奇性に対する adaptation の形成が低下していると推察できる。

ここで提出される一つの疑問点は、大潰瘍群の ambulation が潰瘍作成後の試行に高いのは、大潰瘍を持つという肉体的障害による二次的な影響ではないかという問題である。しかしこれに対し、第1に、両群の ambulation および defecation は潰瘍作成前後の試行で有意の正相関をもつこと、第2に、大潰瘍群の defecation は潰瘍作成後の試行においても、作成以前の試行と同じようなパターンをとっていることなどから考えると、これらの行動変化は、身体的変化の結果というよりも大潰瘍群にみられる情動の行動的特性であると推察される。

以上は、潰瘍係数から分けた両極端の個体の持つ情動性の差を考察してきたが、残りの中間群を含めた解析でも、潰瘍作成前の defecation の総和と潰瘍係数とが有意の正相関をもつことから、情動性が高いラットほど潰瘍治癒は遷延することがわかる。

以上の成績より、潰瘍治癒の遷延する個体の情動性の特性は、第1に、新奇刺激に対して情動亢進状態を惹起しやすいこと、第2に、新奇刺激に対する adaptation 形成が低下していることの2つが特徴としてあげられる。

2) 雌性ラットの場合

情動性の直接的な指標である defecation では、大潰瘍群と小潰瘍群との間には明らかな差異がなく、また潰瘍作成前の defecation の総和と潰瘍係数との間にも有意な相関は認められず、この面からは、情動性と潰瘍治癒経過との関連性は見出すことができなかった。他方、ambulation において、第1試行で大潰瘍群が小潰瘍群に比べて10%の危険率で低い傾向を認めたことは、上野の報告⁶⁾を参考にすれば、大潰瘍群は小潰瘍群よりも新奇刺激に対して情動亢進状態を惹起しやすいという特徴を有する可能性が示唆される。また分散分析の結果、両群の試行のくり返しによる ambulation の変動のパターンが異なっていること、および大潰瘍群の ambulation の変動差が小さいことは、雄性ラットの場合同様、大潰瘍群は環境の新奇性に対する adaptation 形成が遷延していると考えられ

る。

以上の成績より、潰瘍治癒の遷延する個体は、雌性ラットにおいても、雄性ラット同様の情動性の特徴を有していると考えられる。しかし、潰瘍治癒経過と情動性との関連性は、雄性ラットほど雌性ラットの場合は顕著ではないように思われる。

2. 酢酸潰瘍治癒経過と性差について

酢酸潰瘍治癒経過と性差について、Takeuchi²⁵⁾らは、潰瘍作成後20日目には、雌の潰瘍は雄に比べてやや大きい、治癒経過全般にわたっては、ほとんど同じ経過を示すと報告している。今回の成績では、潰瘍作成後20日目には、雌の潰瘍係数は雄に比べて有意に大きい値を示した。両実験成績の相異の理由については、著者の成績のように酢酸潰瘍の治癒経過には個体差が大きいことを考慮すると、Takeuchiらの実験では、情動性が考慮されていないこと、および対象とした個体数が少ないことなどによるのではないかと推察される。

このような潰瘍治癒経過の性差について、情動性の側面から考えてみると、今回の成績は、雌性ラットは雄性ラットに比べて defecation が低く ambulation は高く、したがって雌性ラットの方が情動性が低いという諸家の報告^{26)~28)}と一致するものであった。以上のことは、情動性の高いラットほど潰瘍の治癒が遷延すると述べた先の成績と矛盾する結果である。

しかし、潰瘍の治癒における性差の問題は、単に情動性の問題のみでなく、内分泌学的および神経生理学的立場からの追求をはじめ、胃局所の病変の解明など、今後の研究が必要と考えられる。

3. 酢酸潰瘍の治癒過程におよぼす長期隔離飼育の影響について

実験Ⅰでは、特定の人為的操作を加えない場合にみられる一般活動性からみた情動性と潰瘍治癒経過との関連性を観察したが、実験Ⅱでは、これらの行動特性を裏づける一つの方法として、長期隔離飼育により人為的に hyperemotionality (情動過多) を惹起し、その潰瘍治癒経過への影響について調べた。

長期隔離飼育による齧歯類の行動変化については、Yen²⁹⁾は、マウスを3~4週単独隔離飼育した後、2匹一緒にすると闘争行動をおこすことを示し、Seword³⁰⁾は、ラットにおいても各刺激に対する攻撃性が出現し、さらにマウスを殺す行動が出現することを報告した。

Sternら³¹⁾は、このような動物に対して、攻撃性だけでなく、handling に対する反応、および enclosed field における一般活動性も観察し、隔離飼育ラットは群

居飼育ラットに比べ、reactivity の亢進と ambulation および rearing の低下を認め、隔離飼育ラットにより情動性が高いと報告した。さらに、五味田¹⁸⁾も同様の実験をおこない、情動性の安定の指標である preening や grooming も著明に減少し、隔離飼育により hyperemotionality (情動過多) が惹起されると述べている。このほか、隔離飼育ラットの行動変化の神経生理、および生化学的機構についても次第に明らかになりつつあるが^{32)~34)}、今回はこれらの側面には触れず、もっぱら現象としての行動のみから考えることとする。

隔離飼育を潰瘍との関連性においてとりあげた報告は、Conger ら³⁵⁾のコンフリクトで誘発される潰瘍は、群居飼育ラットよりも隔離飼育ラットに発生しやすいという報告、Ader³⁶⁾、Stern ら³¹⁾の拘束潰瘍は隔離飼育ラットよりも群居飼育ラットに発生しやすいという報告などがこれまで知られているが、これを慢性潰瘍の治癒経過との関連からとりあげた研究は報告されていない。

ここで本実験での隔離飼育ラットの行動を要約してみると、一般活動性では ambulation, rearing の減少、および preening が著明に低下するという特徴がみられた。被刺激性では、muricide, attack, startle などの反応の出現が高く reactivity の亢進がみられた。以上の結果は、Stern ら、Ader、五味田の報告と一致しており、長期隔離飼育によって惹起される hyperemotionality の状態をよく表わしている。これらの行動上の特徴をもったラットに潰瘍の治癒が遷延したことは、人為的に惹起された hyperemotionality という個体の情動状態が、潰瘍の治癒に遷延的にはたらいたと考えられる。

さらに本実験で得られたもう一つの興味ある成績は、隔離飼育によりもたらされた hyperemotionality のなかで、さらにどのような情動状態が潰瘍の治癒遷延により大きな要因となっているかを検討する目的で、隔離飼育群を潰瘍の大きさにより2群に分けて各行動を比較し、得られた結果である。すなわち、潰瘍の治癒がより遷延したラットはそうでないラットに比べ、defecation が隔離飼育前の試行で高い傾向を認めること、ambulation が隔離飼育後の試行で有意に亢進しかつその変動差が有意に少ないこと、一方被刺激性には両群の間に全く差異を認めないことである。このことは、隔離飼育群内での潰瘍治癒遷延化は隔離飼育により出現する攻撃性の強弱よりも、むしろ実験Ⅰで述べたと同様に新奇刺激に対して情動亢進状態を惹起しやすいことや adaptation の形成が低下しているといった

個体の基本的な情動性に影響されている可能性を示唆している。

以上の成績は、実験 I での推察を支持するとともに、個体の基本的な情動性および人為的に惹起された hyperemotionality の両者が、それぞれ潰瘍の治癒に影響を与えていると考えられる。

結 論

Wistar 系ラットを用い酢酸潰瘍を作成しその治癒経過と情動因子との関係について、一般活動性および被刺激性を測定することによって行動学的な観点から調べ、以下の成績を得た。

1. 雌性ラットの方が雄性ラットよりも潰瘍の治癒がより遷延していた。
2. 潰瘍の治癒が遷延したラットの行動特性としては、雄性ラットの場合 defecation の亢進および adaptation 形成の低下がみられ、雌性ラットでは adaptation 形成の低下がみられた。
3. 長期隔離飼育ラットの行動上の特徴として、ambulation, rearing, preening の低下および被刺激性の亢進がみられた。隔離飼育ラットに潰瘍の治癒が遷延したことは、このような情動過多という特徴も潰瘍の治癒に遷延的に働らくと推察された。
4. 長期隔離飼育ラットのなかで潰瘍の治癒が遷延したラットの行動上の特徴として、defecation の亢進および adaptation 形成の低下がみられた。このことから人為的に情動過多を惹起された状態においても、なおかつ本来その個体を持つ基本的な情動性の特性が、潰瘍の治癒に遷延的に働らいている可能性が示唆された。
5. 以上の成績から、ラットにおける慢性潰瘍の治癒機転に、個体のもつ基本的な情動特性が関与することが明らかとなった。

稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜った服部絢一教授に深謝致します。本研究の遂行にあたり終始御教示を賜った上野聖満博士並びに研究室の各位に深く謝意を表します。また実験助手として助力をいただいた島崎明子嬢に感謝致します。

本論文の要旨は第 19 回および第 20 回心身医学会総会、第 5 回実験潰瘍懇話会において発表した。

文 献

- 1) 並木正義・諸岡忠夫・河内秀希・中川健一・竹森信男：ストレス潰瘍についての臨床的研究。精身医，12, 200 - 208(1972)。
- 2) 奥瀬 哲・佐藤勝己・高須重家・和田武雄：胃潰

瘍の総合医学的研究(2) 精神神経要因の治癒経過への影響について，心身医，18, 218 - 222(1978)。

3) Bonfils, S., Dubrasquet, M. & Lamblin, A. : Relations entre comportement spontané du Rat et survenue d'ulcerations gastriques sous contrainte. Com. Ren. Soc. Biol., 155, 2109 - 2111(1961)。

4) Sines, J. O. : Selective breeding of development of stomach lesions following stress in the rat. J. Comp. Physiol. Psychol., 52, 615 - 617(1959)。

5) Sines, J. O. : Behavioral correlates of genetically enhanced susceptibility to stomach lesion development. J. Psychosom. Res., 5, 120 - 126(1961)。

6) 上野聖満：実験的胃潰瘍に関する心身医学的研究 - 実験的胃潰瘍と情動性との関連性について，十全医誌，80, 173 - 190(1971)。

7) Gray, J. A. : The psychology of fear and stress. (World University Library. 067), Weinfeld and Nicolson, 1971.(斎賀久敬・今村護郎・篠田彰・河内十郎訳：恐怖とストレス，東京，平凡社，(1972)。

8) Okabe, S., Saziki, R. & Takagi, K. : Influences of cortisone acetate and stressful conditions on the healing process of chronic ulcer. J. Appl. Physiol., 30, 793 - 796(1971)。

9) 上野聖満・北中 勇・水島典明・横田哲夫・五味田 裕：心身医学的疾患モデルとしての実験潰瘍。心身医，18, 132 - 137(1978)。

10) Hall, C. S. : Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. J. Comp. Psychol., 18, 385 - 403(1934)。

11) Brady, J. V. & Nauta, W. J. H. : Subcortical mechanisms in emotional behavior : Affective changes following septal forbrain lesions in the albino rat. J. Comp. Physiol. Psychol., 46, 339 - 346(1953)。

12) 五味田 裕：長期隔離飼育(Social Isolation)動物の情動行動の特性について，心身医，18, 170 - 174(1978)。

13) Takagi, K., Okabe, S. & Saziki, R. : A new method for the production of chronic gastric ulcer in rats and the effects of several drugs on its healing. Japan. J. Pharmacol., 19, 418 -

426(1970).

14) 岡部 進・竹内孝治・高木敬次郎: 酢酸潰瘍. 実験潰瘍-病態モデルとその病因- 187 - 195 頁, 日本メディカルセンター(1976).

15) Winer, B. J. : Statistical principles in experimental design. 11nd. ed., p514 - 603, New York, McGraw-Hill Book Company, 1971.

16) Siegel, S. : Nonparametric statics for the behavioral sciences. p 116 - 127, New York, McGraw Hill Book Company, 1956.

17) Siegel, S. : Nonparametric statics for the behavioral sciences. p 111 - 116, New York, McGraw Hill Book Company, 1956.

18) Siegel, S. : Nonparametric statics for the behavioral sciences. p 202 - 213, New York, McGraw Hill Book Company, 1956.

19) Hall, C. S. : Drive and emotionality : factors associated with adjustment in the rat. J. Comp. Psychol., 17, 89 - 108(1934).

20) Hall, C. S. : Emotional behavior in the rat. III The relationship between emotionality and ambulatory activity. J. Comp. Psychol., 22, 345 - 352(1936).

21) Broadhurst, P. L. : Determinants of emotionality in the rat. I. Situational factors. Brit. J. Psychol., 48, 1 - 11(1957).

22) Whimbey, A. E. & Denenberg, V. H. : Two independent behavioral dimensions in open field performance. J. Comp. Physiol. Psychol., 63, 500 - 504(1967).

23) Welker, W. I. : Escape, exploratory and food-seeking responses of rats in a novel situation. J. Comp. Physiol. Psychol., 52, 106 - 111(1959).

24) 北中 勇・上野聖満: 一般行動からみた情動性の研究 - open field test の反復試行における一般行動の意義について - 精身医, 15, 22 - 29(1975).

25) Takeuchi, K., Okabe, S. & Takagi, K. : Influences of pregnancy on the healing process of experimentally produced gastric and duodenal ulcers in the rat. Experientia, 30, 366 - 368(1974).

26) Anderson, E. E. : The sex hormones and emotional behavior : III The effect of castration

upon timidity in male and female rats. J. Genet. Psychol., 56, 169 - 174(1940).

27) Broadhurst, P. L. : Determinants of emotionality in the rat. : III Strain differences. J. Comp. Physiol. Psychol., 51, 55 - 59(1958).

28) Gray, J. A., Lean, J. & Keynes, A. : Infant androgen treatment and adult open field behavior : Direct effects and effects of injections to siblings. Physiol. Behav., 4, 177 - 181(1969).

29) Yen, H. D. Y., Stanger, R. L. & Millman, N. : Isolation - induced aggressive behavior in ataractic tests. J. Pharmacol. Exp. Ther., 123, 85A(1958).

30) Seward, J. P. : Aggressive behavior in the rat. IV. Submission as determined by conditioning, extinction and disuse. J. Comp. Psychol., 39, 51 - 75(1946).

31) Stern, J. A., Winokur, G., Eisenstein, A., Taylor, R. & Sly, M. : The effect of group vs. individual housing on behavior and physiological responses to stress in the albino rat. J. Psychosom. Res., 4, 185 - 190(1960).

32) Hatch, A. M., Wiberg, G. S., Zawidzka, Z., Cann, M., Airth, J. M. & Grice, H. C. : Isolation syndrome in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol., 7, 737 - 745(1965).

33) Vallzelli, L. & Garatlini, S. : Biochemical and behavioral changes induced by isolation in rats. Neuropharmacol., 11, 17 - 22(1972).

34) 北中 勇: 下垂体-副腎皮質系に関する精神内分泌学的研究. 第2編, 情動刺激の種類および生体側の情動状態の相違の plasma corticosterone の反応に及ぼす影響. 日内分泌会誌, 51, 240 - 246(1975).

35) Conger, J. J., Sawrey, W. L. & Turrel, E. S. : The role of social experience in the production of gastric ulcers in hooded rats placed in a conflict situation. J. Abnorm. Soc. Psychol., 57, 214 - 220(1958).

36) Ader, R. : Effects of early experience and differential housing on behavior and susceptibility to gastric erosions in the rat. J. Comp. Physiol. Psychol., 60, 233 - 238(1965).

Emotional Effects on the Healing Process of Gastric Ulcer in Rats Tetsuo Yokota, Department of Internal Medicine (III) (Director: Prof. K. Hattori) School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. Jusen Med. Soc.*, **89**, 369–381 (1980).

Abstract In an attempt to elucidate the emotional effects on the healing process of gastric ulcer, chronic gastric ulcer was produced by submucosal injection of acetic acid in rats and the emotional level in those rats was evaluated by means of Hall's open field test.

(1) Female rats showed a significant delay in the healing of gastric ulcer as compared with male ones.

(2) The delay of ulcer healing was associated with high defecation score in male rats and persistently elevated ambulatory activity in both male and female rats in the open field test. The former is widely accepted as an index of high anxiety level and the latter indicates the poor adaptation to a novel environment.

(3) Hyperemotional (aggressive and irritable) state was induced by prolonged isolation of a rat from its normal social group. Such isolated rats, as a group, showed a significant delay in ulcer healing as compared with the group-housed rats.

(4) Among the isolated rats, the same relationships as described in paragraph (2) were observed between ulcer healing and behavioral parameters in the open field test.

(5) Thus, it is apparent that both native emotional trait and experimentally induced change in emotional state have strong influence on the healing process of gastric ulcer.